Die Erblichkeit des sporadischen Kropfes

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medizinischen Fakultät
der K. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

von

Hermann Werner Siemens
Medizinalpraktikant aus Charlottenburg

LEIPZIG
Verlag von Gebrüder Borntraeger
1918

Diss. München
1918.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Herr Prof. Dr. Max Ritter von Gruber, Geh. Rat
Dekan: Herr Prof. Dr. von Romberg

Druck von E. Buchbinder (H. Duske), Neuruppin

Während ich damit beschäftigt war, einen von mir zusammengestellten Kropfstammbaum zu überprüfen, wurde ich mit der Arbeit von Riebold[1]) bekannt, so daß ich nun meine Ausführungen denen Riebolds anschließen möchte.

Riebold behauptet, daß der Kropf erblich sei. Seine Darstellung scheint mir jedoch in keiner Weise überzeugend. Ich möchte deshalb erst kurz auf die Lücken in seiner Beweisführung eingehen, um dann zu zeigen, wie man auf einem andern Wege zu Ergebnissen kommen kann, die Riebolds Ausführungen — wenn auch nur teilweise und in modifizierter Form — ergänzen und stützen.

1.

Zwei Fragen sind es, die wir zu beantworten haben:

1. ist der Kropf erblich?
2. nach welchem Modus wird er vererbt?

Die erste Frage, die uns vorläufig die wichtigste scheint, beantwortet Riebold recht kurz: Da die Struma bei Weibern häufiger gefunden werde als bei Männern, müßten „alle jene Erklärungsversuche, die die Ätiologie der Struma auf exogene Ursachen zurückführen wollen, fallen". Wir glauben nicht, daß dieses Argument jemanden überzeugen wird. Erstens könnte ja der geschlechtsbestimmende Faktor die Manifestation des Kropfes beim Manne hemmen, so daß bei Männern stärkere auslösende Ursachen nötig wären, um die Struma zu erzeugen, als bei

---

[1]) Riebold, Dr. Georg, Die Erblichkeit der Struma. Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre, Bd. XIV, Heft 1, 1915.

Weibern. Vor allem aber sind auch die exogenen Momente, die auf beide Geschlechter einwirken, durchaus nicht gleich, zumal ja auch die physiologischen Induktionen, die von den Geschlechtsfunktionen ausgehen, als auslösende Momente genotypisch angelegter Eigenschaften in Betracht kommen. Nun steht aber gerade die Thyreoidea mit dem Geschlechtsleben in einem so innigen — wenn auch dunklen — Zusammenhange, daß man sehr wohl die größere Häufigkeit der Struma bei Weibern aus der Tatsache erklären kann, daß bei ihnen das Geschlechtsleben viel gewaltsamer den gesamten Körper beeinflußt als bei Männern, die nur verhältnismäßig wenig davon berührt werden. Seit langem ist ja bekannt, daß gerade die Schwangerschaft, die Menstruation und selbst die Defloration nicht selten eine, wenn auch nur vorübergehende, Anschwellung der Thyreoidea, eine Struma hyperaemica, zu Wege bringen. Das noch heute in manchen südlichen Ländern übliche Verfahren, der jungen Frau vor und nach der Hochzeitsnacht den Hals zu messen, greift bis ins Altertum zurück; die Alten glaubten sogar an eine Art Sympathie zwischen der Thyreoidea und den Geschlechtsorganen. Goethe hält in seinen Venetianischen Epigrammen die leichte Anschwellung der Schilddrüse für ein Zeichen der Konzeption; und nach Ewald ist es in Kropfgegenden eine bekannte Erscheinung, daß sich mit dem schwangeren Leib auch der Hals rundet. Als Kuriosum sei noch erwähnt, daß Meckel die Thyreoidea für eine Wiederholung des Uterus am Halse ansah.

Es bestehen also beim Weibe besonders innige Zusammenhänge zwischen den Geschlechtsfunktionen und der Thyreoidea, so daß man das häufigere Auftreten des Kropfes bei Frauen ungezwungen allein dadurch erklären könnte, daß das infektiöse kropferzeugende Agens beim Weibe häufiger Gelegenheit hat zu haften, als beim Manne. Die erhöhte Kropfdisposition des Weibes kann also eine rein phänotypische sein. Für die Erblichkeit des Kropfes beweist sie gar nichts.

Nun ist es aber auch noch fraglich, ob wirklich das weibliche Geschlecht häufiger von Kropf befallen wird als das männliche. Die Untersuchungen in Kropfgegenden haben zum mindesten ergeben, daß die Disposition der einzelnen Altersstufen wesentlicher ist als die der Geschlechter. Am stärksten befallen sind die Kinder, bei denen die Kropfhäufigkeit mit dem Alter zunimmt, um bei Knaben im 14., bei Mädchen im 17. Lebensjahre den Höhepunkt zu erreichen. Bis zur Zeit der Pubertät sind nach Klinger, Dieterle und Hirschfeld beide Geschlechter fast gleich stark ergriffen; nach der Pubertät nimmt dann

die Kropfhäufigkeit bei beiden Geschlechtern bedeutend ab, bei Männern aber stärker als bei Weibern. Die Annahme einer beide Geschlechter in gleicher Weise treffenden Noxe, die durch die besonderen Verhältnisse des weiblichen Geschlechtslebens Gelegenheit zu weiterer Ausbreitung erhält, könnte also die in höherem Alter verschiedene Kropfhäufigkeit der Geschlechter vollauf erklären.

Riebold benutzt aber zum Nachweis der Erblichkeit des Kropfes noch drei andere Kriterien: 1. familiäres Auftreten, 2. das Fehlen einer bekannten äußeren Reizursache, 3. den Nachweis, daß die Affektion in ihrem Auftreten den Mendelschen Regeln folgt.

Daß familiäres Auftreten allein zur Annahme der Erblichkeit nicht genügt, ist gewiß. Gerade Infektionskrankheiten — und dazu soll die Struma ja gehören — treten außerordentlich häufig familiär auf; ich erinnere nur an die Tuberkulose. Das familiäre Auftreten spricht also nicht nur nicht gegen die Existenz eines kropferzeugenden Mikroorganismus, es spricht noch nicht einmal für eine verschieden große Empfänglichkeit der gesunden und der kranken Familien, da das Kontagium eben nur in manchen Familien vorhanden zu sein braucht.

Auch das Fehlen einer bekannten äußeren Reizursache kann nicht als Kriterium für die Erblichkeit des Kropfes verwendet werden. Es hat doch schließlich auch für die Malaria, den Typhus, die Tuberkulose Zeiten gegeben, in denen uns eine „äußere Reizursache“ unbekannt war. Und wer steht uns dafür, daß wir nicht eines Tages den kropferzeugenden Mikroparasiten entdecken! Allerdings liegen gerade beim Kropf die Verhältnisse verschieden, je nachdem er endemisch oder sporadisch auftritt. Darauf werden wir noch ausführlich zurückkommen.

Ebensowenig wird man die Tatsache, daß eine Affektion in ihrem Auftreten den Mendelschen Regeln folgt, als einen zwingenden Beweis der Erblichkeit anerkennen können, wenigstens nicht bei einem so beschränkten Material. Selbst die Mendelschen Zahlenverhältnisse können ja, wie schon Johannsen bemerkt, bei einer kleinen Individuenzahl vorgetäuscht werden. Skepsis ist also auch bei diesem Erblichkeitskriterium entschieden geboten, zumal durch Baur gezeigt wurde, daß auch Infektionskrankheiten (die infektiöse Chlorose der Malvaceen u. a.) den Anschein des Mendelns erwecken können.

Keines der von Riebold angeführten Kriterien für die Erblichkeit des Kropfes kann demnach als beweiskräftig angesehen werden, und auch alle Kriterien zusammen betrachtet werden noch nicht genügen, um den Widerspruch des Lesers zum Schweigen zu bringen. Denn ein-

dringlicher als alle Überlegungen reden die bekannten Tatsachen von der eigentümlichen Art, in der Kropf und Kretinismus auftreten, Tatsachen, die den Gedanken der Erblichkeit nicht recht aufkommen lassen.

Es kann an dieser Stelle nicht meine Aufgabe sein, das Problem der Ätiologie des Kropfes eingehend zu erörtern. Die hauptsächlichsten Tatsachen, die gegen eine allgemeine Erblichkeit des Kropfes sprechen, müssen jedoch kurz Erwähnung finden.

Gegen die Erblichkeit des Kropfes spricht vor allen Dingen sein endemisches Auftreten. Diesen Einwand glaubte Riebold schon im voraus durch den Hinweis zu entkräften, daß auch bei zweifellos genotypisch bedingten Krankheiten, z. B. der Hämophilie, endemisches Auftreten vorkommt. Die Erklärung hierfür, nämlich die mehr oder weniger große Inzucht[1]) kranker Familien in einsamen, vom Verkehr abgeschnittenen Orten, kann jedoch für die Strumose nicht in Anschlag gebracht werden. Denn die Bezirke, in denen der Kropf endemisch auftritt, sind über die ganze bewohnte Erdoberfläche zerstreut, so daß diese Krankheit an unzähligen getrennten Stellen gleichzeitig als neue Mutation hätte entstehen müssen. Dazu kommt noch der wichtige Umstand, daß überall gebirgige Formationen in ganz auffälliger Weise bevorzugt werden, und daß eine Tendenz zur Auflösung der Endemiebezirke durch die Abwanderung erbkranker Individuen nicht zu beobachten ist, daß im Gegenteil die Kropfgebiete „meist scharf gegen die Nachbarschaft abgegrenzt“ sind (Ewald).

Noch schärfer spricht gegen die endogene Ursache des Kropfes, daß er da, wo er endemisch ist, nicht nur beim Menschen sondern auch bei Tieren angetroffen wird. So sind von v. Wagner kretinistische Hunde aus den Kropfgegenden von Steiermark beschriebeu, und nach v. Cyon findet man in den kropfdurchseuchten Gegenden der Schweiz nur selten Kaninchen mit normaler Schilddrüse. Auch bei Pferden, Ziegen, Schweinen, Katzen, Ratten, ja selbst bei Fischen sind in solchen Gegenden Vergrößerungen der Schilddrüse beobachtet worden. Will man den Kropf für eine genotypisch bedingte Eigenschaft halten, so müßte man also zum mindesten die Annahme machen, daß die Endemiegegenden einen idiokinetischen Faktor (Lenz) enthalten, der bei den verschiedensten Lebewesen in gleicher Weise die erbliche Anlage zum

[1]) Da die Hämophilie durch Inzucht wahrscheinlich nicht gesteigert werden kann (Lenz), so kommt bei ihr allein die Ausbreitung einer erbkranken Familie über ein begrenztes Gebiet in Betracht.

Kropf hervorruft. Durch solche Annahme eines geographisch streng begrenzten idiokinetischen Faktors von so eigenartiger Wirkung würde aber das Problem der Ätiologie des Kropfes nur immer dunkler.

Zudem würden wir selbst mit solcher Annahme nicht auskommen. Es gelingt nämlich, bei Tieren in Kropfgegenden durch Verfütterung des dortigen Wassers den Kropf experimentell hervorzurufen; das kropferzeugende Agens hat es also offenbar nicht nötig, den Weg erst über das Idioplasma zu nehmen. Derartige Experimente gelingen oft ungewollt, denn es ist eine gut bestätigte Tatsache, daß sich in Kropfgegenden leicht Strumen bei frisch zugereisten Personen entwickeln; diese Strumen gehen öfters entweder schon nach längerem Aufenthalt in dem betreffenden Kropfgebiet oder, sobald die Befallenen die Gegend wieder verlassen, spontan zurück. Dasselbe ist bei Tieren beobachtet. Ebenso ist es sichergestellt, daß kröpfige Menschen und Tiere, die aus einem Kropfdistrikt kommen und sich längere Zeit in einer endemiefreien Gegend aufhalten, zuweilen ihre Struma gänzlich oder teilweise verlieren. Ein Massenexperiment dieser Art ist — wie Ewald anführt — in Rußland mit den Truppen in Kokan (Turkestan) mit bestem Erfolge ausgeführt worden. Auch Schittenhelm und Weichardt führen Fälle an, bei denen die kropffreien Vorfahren in die Kropfgegenden eingewandert sind, und wo nun eine teilweise bis zum Befallensein sämtlicher Familienmitglieder gehende Verseuchung festgestellt werden konnte (s. u.).

Ebenso scharf spricht gegen einen entscheidenden Einfluß der Erblichkeit beim Kropf die Tatsache, daß die Intensität der Erkrankung in ein und derselben Gegend beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist. Schon Ewald führt dafür Beispiele an. Die Endemie hat sich innerhalb kurzer Zeit in Gegenden verbreitet, in denen sie vorher nicht anzutreffen war; andrerseits ist an vielen Orten das Zurückgehen der Endemie — selbst ohne Änderung der Wasserversorgung — beobachtet. Sogar soziale Verhältnisse sollen von Einfluß sein. So behauptet Ewald, daß in Freiburg i. B. der Kretinismus nach sozialer Hebung der davon stark befallenen niederen Bevölkerungsschichten, besonders nach Besserung der Wohnungsverhältnisse, rasch verschwunden sei. Nach verschiedenen Autoren sind auch Witterungseinflüsse, besonders nasses und kaltes Wetter, für die Ausbreitung der Endemie von Bedeutung.

Daß schließlich der Kropf auch zeitweilig in Form richtiger Epidemien in Garnisonen, Kasernen, Pensionaten und dergl. auftritt, sei nur beiläufig erwähnt. Eine solche Epidemie, die 1819 in Silberberg in

Schlesien bei Soldaten beobachtet wurde, hat durch Regimentsarzt Hancke eine klassische Schilderung erfahren.

Wir sehen also, daß die Annahme der Erblichkeit des Kropfes eine Fülle eigentümlicher, für das Auftreten dieser Krankheit charakteristischer Tatsachen nicht zu erklären vermag. Vor allem spielen lokale, geographische Faktoren bei der Verbreitung der Struma eine so hervorragende Rolle, daß man nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse ohne die Annahme eines pathogenen Mikroorganismus, „der nur auf einem bestimmten Nährboden und auch hier nicht zu allen Zeiten gleichmäßig wächst“ (Ewald), wohl nicht auskommt. Zu der Annahme einer Infektion stimmt das überwiegende Befallensein der Schulkinder sehr gut; dieselbe Erscheinung ist von Robert Koch bei der Malaria beschrieben. Auch für die Tuberkulose wird ja angenommen, daß die chronische Infektion meist schon die kindlichen Individuen befällt und dann im Laufe der Entwicklung je nach der Widerstandsfähigkeit zurückgedrängt wird oder die Oberhand gewinnt; sogar für die Blinddarmentzündung ist dieser Krankheitsverlauf von Aschoff behauptet worden. Schließlich muß noch erwähnt werden, daß von Chagas eine im brasilianischen Bergland endemische, mit Schilddrüsenvergrößerung einhergehende Erkrankung beschrieben ist, die durch ein Trypanosoma (Tr. minanense Chagas oder Schizotrypanum Cruzi) hervorgerufen wird, die klinisch und epidemiologisch entschiedene Analogien zum Kropf darbietet, und die auch zu Entwicklungshemmungen (Zurückbleiben der Intelligenz und des Körperwachstums) und kretinoiden Folgezuständen (Myxödem und Infantilismus) führen kann.

Auf welchem Infektionsweg das den Kropf erzeugende Contagium vivum in den menschlichen Körper gelangt, ist allerdings noch völlig unbekannt. Nachdem man lange an die Infektiosität des Wassers geglaubt hat, scheint jetzt diese Annahme wieder zugunsten einer Kontakttheorie verlassen zu werden. Für Übertragung durch Kontakt spricht die Tatsache, daß in Kropforten einzelne Häuser und einzelne Familien oft besonders stark befallen sind, und daß es Klinger, Dieterle und Hirschfeld gelang, bei Ratten in Kropfgegenden Kropf zu erzeugen, trotzdem dieselben mit Wasser aus endemiefreier Gegend getränkt wurden. Dennoch kann offenbar auch das Wasser den pathogenen Organismus beherbergen; dafür sprechen nicht nur die bei Fischen gefundenen Kröpfe, sondern auch die experimentellen Ergebnisse von Klinger, Dieterle und Hirschfeld, nach denen in endemiefreier Gegend mit Wasser aus Kropfbrunnen gefütterte Ratten teilweise an Kropf erkrankten.

Wir sehen aus alledem, daß der Rieboldschen Annahme einer allgemeinen Erblichkeit des Kropfes recht zahlreiche Bedenken entgegenstehen. Die eigentümliche Art, in der der Kropf endemisch auftritt, läßt sich vorläufig ohne die Hypothese eines infektiösen Agens nicht erklären. Dieser Kropferreger steht durchgehend in strenger Abhängigkeit von lokalen Verhältnissen; er ist „außerordentlich scharf auf Wässer von bestimmten Eigenschaften eingestellt“ (Schittenhelm und Weichardt) und er besitzt offenbar vielen Einflüssen gegenüber eine große Empfindlichkeit; anders würden die sonderbaren Schwankungen der Endemieintensität und die oft scharfe Abgrenzung der Endemiebezirke von den endemiefreien Bezirken nicht verständlich sein. Umso mehr muß es uns wundernehmen, daß auch in endemiefreien Gegenden, in denen doch — wie man meinen sollte — dieser empfindliche Erreger nicht bestehen kann, Kröpfe beobachtet werden. Schon Ewald schrieb, daß es „ein Unding ist, daß eine Erkrankung, deren eigenstes Wesen in der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Lokalität liegt, ‚sporadisch‘ auftreten soll“. Dies bringt uns auf den Gedanken, daß der Unterschied zwischen der Struma, jenachdem sie endemisch oder sporadisch auftritt, vielleicht viel größer ist, als man gemeinhin annimmt.

Daß der endemische und der sporadische Kretinismus nicht ein und dieselbe Erkrankung sind, wird schon lange anerkannt. Der echte Kretinismus wird ausschließlich in Kropfgegenden gefunden; beim sporadischen Kretinismus handelt es sich eigentlich nur um ein infantiles Myxödem. Während echte Kretins oft Kröpfe zeigen, fehlt dem sporadischen Kretin die Thyreoidea stets. Dieses Fehlen der Schilddrüse ist es eben, was den sporadischen „Kretins“ einen eigentümlichen, dem Kretinismus ähnelnden Charakter aufdrückt, „aber es macht sie nicht zu wahren Kretins“ (Ewald); denn Zwergwuchs mit Myxödem und Idiotie ist noch kein Kretinismus. So kann es nicht wundernehmen, daß sich der echte Kretin von dem sogenannten sporadischen Kretin, d. h. also von dem myxödematösen Kinde in vielen Punkten unterscheidet. Besonders besteht ein durchgreifender Unterschied im Knochenwachstum: einerseits der rasche Aufbrauch der Knorpelmatrix (prämature Synostose) beim Kretin, andererseits die Verzögerung der Ossifikation (Offenbleiben der Fontanelle) beim „sporadischen Kretin“. Auch der Verlauf beider Krankheiten ist sehr verschieden. Der echte Kretinismus wird nach einer gewissen Zeit stationär und geht oft mit langer Lebensdauer einher, während der sporadische Kretinismus progredient verläuft und meist zu frühem Tode führt. Zudem tritt bei den echten Kretins das Myxödem sehr zurück,

während es bei den sporadischen Fällen ausgesprochen ist. Sogar ex juvantibus kann man die Differentialdiagnose erhärten, da sich die beim Myxödem wirksame spezifische Therapie beim echten Kretinismus als unwirksam erweist. Der „sporadische Kretinismus“ (das infantile Myxödem) ist eben allein durch eine Erkrankung der Thyreoidea bedingt, während der echte Kretinismus zu seiner Entstehung noch uns unbekannte exogene Faktoren verlangt, die von territorialen Ursachen abhängig sind. So kommt schon Ewald zu dem Schluß, daß „die Bezeichnung »sporaradischer Kretinismus« eine ungeeignete, auf eine rein äußerliche Ähnlichkeit hin gewählte ist“.

Demnach liegt der Verdacht nahe, daß es sich mit dem „sporadischen Kropf“ ebenso verhält. In der Tat scheint uns manches dafür zu sprechen, daß wir im sporadischen Kropf eine ganz andere Erkrankung vor uns haben, als im endemischen. Daß das sporadische Auftreten einer endemischen Krankheit an sich schon verdächtig ist, wurde bereits erwähnt; beim Kropf fällt diese Überlegung besonders ins Gewicht, weil das den endemischen Kropf erzeugende Agens — wie wir gesehen hatten — allerhand äußeren Einflüssen gegenüber ein „hochempfindliches Gebilde“ (Schittenhelm und Weichardt) ist. Aber auch der Verlauf beider Krankheiten scheint verschieden zu sein. Jedenfalls kann ich der Ansicht Riebolds — bei dem es sich wahrscheinlich zum größten Teil um sporadische Kröpfe handelt —, daß in endemiefreien Gegenden der Kropf scheinbar erst im höheren Alter entsteht, nur zustimmen. Daß beim endemischen Kropf die Verhältnisse anders liegen, wurde schon ausgeführt.

Ich habe nun einen Kropfstammbaum aufgestellt, bei dem ich die Nachkommen einer kropfkranken Frau mit Vollständigkeit durch fünf Filialgenerationen verfolgen konnte. Was mir dabei besonders wichtig erscheint, ist die Tatsache, daß ich bei den einzelnen Krankheitsfällen nähere Zusammenhänge mit den Endemiegegenden in weitem Maße ausschließen konnte; es handelt sich also offenkundig um „sporadische“ Kröpfe. Deshalb spricht bei dem vorliegenden Material das familiäre Auftreten der Anomalie viel schärfer für Erblichkeit als bei den Fällen Riebolds, der über den Aufenthaltsort seiner Kranken keine detaillierten Angaben macht. Das Material Riebolds muß auch dadurch an Überzeugungskraft einbüßen, daß nach Birchers Kropfkarte Dresden — woher doch anscheinend die Stammbäume stammen — noch an der Grenze eines Endemiegebietes liegt. Daß sich unter Riebolds Kröpfen endemische befinden, wird — ganz abgesehen von dem „atypischen“ Stamm-

baum — schließlich auch dadurch nahegelegt, daß man in 17 Stammbäumen 10 mal die Vereinigung zweier, die gleiche Erbkrankheit führender Familien annehmen müßte, von welchen 10 Fällen nur 3 sichergestellt sind. Bei der Seltenheit des sporadischen Kropfes wird diese Annahme auch dadurch nicht viel wahrscheinlicher, daß hier eine auf Häufigkeit des Kropfes in ein und derselben Familie gerichtete, unbewußte Familienselektion im Spiele ist, wodurch natürlich solche Fälle, in denen mehrere kranke Erbstämme sich vereinigen, bevorzugt werden.

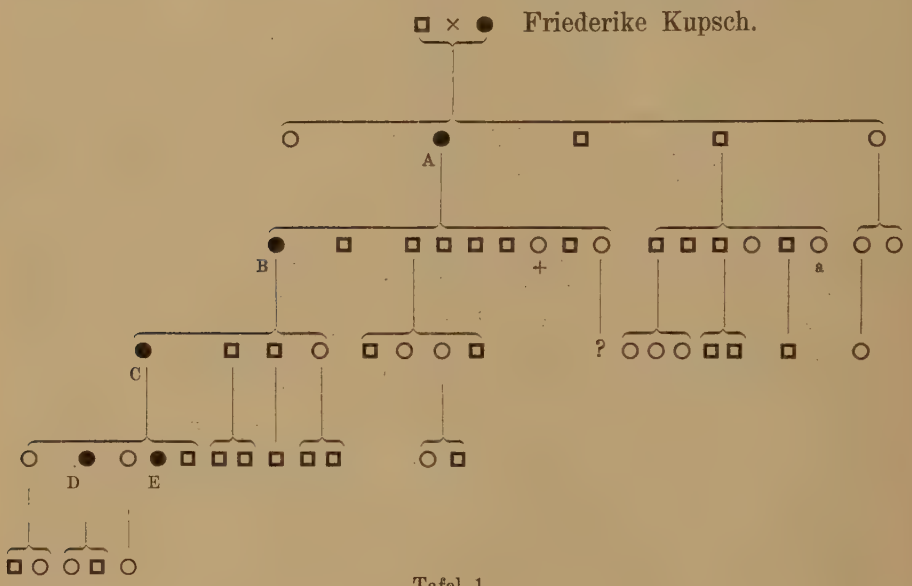
Wie gesagt, ist dagegen in meinem Material das Auftreten der Erkrankung in endemiefreiem Gebiete meist sichergestellt. Es bleiben deshalb für die ätiologische Erklärung meiner Fälle nur zwei Möglichkeiten übrig: entweder ist der pathogene Mikroorganismus in die endemiefreie Gegend eingeschleppt, oder der Kropf ist hier Ausdruck einer besonderen genotypischen Konstitution. Bei der Unbeständigkeit aber, die dem endemischen Kropferreger, wie wir gesehen hatten, zweifellos innewohnt, ist es höchst unwahrscheinlich, daß sich das infektiöse Kontagium fünf Generationen hindurch in einer Familie in endemiefreier Gegend hält. Diese Unwahrscheinlichkeit wird noch besonders dadurch gesteigert, daß die Individuen jeder Generation in andern Räumen, an einem andern Orte gelebt haben; so kann auch nicht mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß das Kontagium an einer engbegrenzten Lokalität in endemiefreiem Gebiete günstige Lebensbedingungen gefunden hätte. Es scheint mir deshalb, daß bei dem von mir aufgestellten Stammbaum (Tafel I) eine andere Erklärungsart als die einer Isogenie der kropfkranken Individuen in bezug auf die krankhafte Anlage nicht möglich ist, und daß daher das erbliche Vorkommen des Kropfes durch diesen Stammbaum bewiesen wird.

Betrachten wir nun den Stammbaum näher!

Die Stammutter, um deren Deszendenz es sich handelt, ist Friederike Kupsch, geb. 4. Februar 1790 in Dahlenberg bei Trossin, gest. 1. März 1856 in Dresden. Ihr Vater, Johann Christian Kupsch, war herrschaftlicher Verwalter des Ritterguts Leipnitz b. Dahlenberg, Provinz Sachsen (kropffreies Gebiet); ihre Mutter hieß Christina Dorothea Barthel. Über die Herkunft der Eltern war nichts Sicheres zu ermitteln; anscheinend stammten beide aus der Provinz Sachsen, die Mutter wahrscheinlich aus der Gegend von Torgau oder Düben (kropffreies Gebiet). Friederike Kupsch war verheiratet an den Besitzer des Gutes Pöplitz bei Gräfenhainichen bei Bitterfeld (kropffreie Gegend). Daß sie einen deutlichen, mäßig großen Kropf gehabt hat, beweist eine Photographie von ihr aus dem Jahre 1855. Außerdem wurde es mir durch einen Professor bestätigt, der die Friederike Kupsch noch gut gekannt hat, da er mit ihr verschwägert ist. Sie starb in Dresden, wo sie vorübergehend bei ihrem Schwiegersohn weilte; als Todesursache wird Darmverschlingung angegeben.

Von ihren drei Töchtern waren zwei bestimmt kropffrei; die dritte, mit A bezeichnet, war an den Pächter der Domäne Hardisleben b. Buttstädt b. Weimar verheiratet. Weimar liegt an der Grenze eines Kropfbezirks. A lebte etwa von 1808 bis 1879; wenige Jahre vor ihrem Tode siedelte sie zu einem ihrer Söhne nach Zwickau über. Der Kropf erreichte bei ihr Mannsfaustgröße; besondere Beschwerden verursachte er nicht. Als Todesursache wird eingeklemmter Bruch angegeben.

A hatte wiederum drei Töchter: eine wurde tot geboren, eine andere starb jung verheiratet. Die dritte, mit B bezeichnet, verlebte ihre Kindheit in Hardisleben und Weimar. Sie heiratete in jungen Jahren den Besitzer des Schenkgutes in Langen-Reichenbach b. Schildau b. Torgau. Hier, also in völlig kropffreier Gegend, lebte sie bis wenige Jahre vor ihrem Tode, wo sie nach Leipzig und später nach Berlin verzog. Sie lebte



Tafel 1.

von 1833 bis 1910. Ihr Kropf entstand etwa ums 30. Lebensjahr und war später fast kindskopfgroß; er war rechts stärker als links. Nach Treppensteigen verursachte er deutlichen Stridor, machte aber sonst keine besonderen Beschwerden. Die Todesursache war ein Magenleiden, vermutlich Karzinom.

B hatte zwei Töchter, von denen die eine kropffrei blieb. Die andere, mit C bezeichnet, verlebte ihre Kindheit und Jugend in und bei Torgau, also in ausgesprochen kropffreier Gegend. Sie heiratete nach Berlin und lebte daselbst, also in kropffreier Gegend, bis heute. Der Kropf entstand bei ihr etwa im 30. Lebensjahre. Da er Beschwerden machte — Heiserkeit, Atemnot besonders bei Erkältungen — so ließ sich C im Jahre 1901 von Prof. Kocher in Bern operieren. Nach einem Jahrzehnt rezidivierte der Tumor; trotzdem er diesmal noch keine besonderen Beschwerden verursachte, entschloß sich C im Jahre 1913 zu einer zweiten Operation, die wieder von Kocher ausgeführt wurde.

Von ihren vier Töchtern hat eine, D, einen noch nicht besonders ausgebildeten, aber doch auch schon für das Auge deutlichen Kropf. D wurde in Charlottenburg geboren, verlebte dort ihre Jugend, hielt sich nach ihrer Verheiratung kurze Zeit in Leipzig und Stuttgart auf und lebt seither in Berlin und Magdeburg. Auch sie lebte also nahezu ununterbrochen in endemiefreier Gegend. Ihre Struma entwickelt sich schleichend etwa seit ihrem 35. Lebensjahre.

E, die jüngste Schwester von D, steht erst im 27. Lebensjahr. Auch sie wurde in Charlottenburg geboren und verlebte dort ihre Jugend. Sie ist seit mehreren Jahren verheiratet und lebt in Berlin. Trotzdem sie keine deutliche Struma im Sinne der bisher besprochenen Fälle hat, muß sie hier erwähnt werden, da bei ihr eine leichte diffuse Schwellung der Thyreoidea zu konstatieren ist. Die Schwellung hat sich in den letzten Jahren ganz allmählich entwickelt und stellt offenbar den Beginn einer regelrechten Struma dar.

Die Tochter von D ist erst 14 Jahre alt und kommt daher für unsere Untersuchung noch nicht in Betracht.

Besondere auslösende Ursachen waren nicht zu ermitteln. Am ehesten könnte man an einen Einfluß der Geburten denken; aber bei C bildete sich das Leiden 4 Jahre nach der dritten Geburt und bei D 8 Jahre nach der zweiten Geburt aus.

Auch irgendwelche Komplikationen sind nicht nachweisbar. Eine Person der Deszendenztafel (a) litt an Epilepsie, doch war sie mit dieser Krankheit von mütterlicher Seite her belastet, da der Bruder ihrer Mutter auch Epileptiker war. — Ganz vereinzelt sind in der Familie harmlose hysterische Erscheinungen aufgetreten. Von Friederike Kupsch ist aus alten Briefen bekannt, daß sie „die Krämpfe wieder erschrecklich gehabt“ hat; doch hat es sich hier vermutlich nur um irgendwelche vorübergehenden Schmerzanfälle gehandelt („Blasenkrämpfe“). A bietet vielleicht gewisse Kennzeichen eines hysterischen Charakters dar, worauf ich nicht näher eingehen will; krank war sie, soweit bekannt, nicht. B und C waren zweifellos quoad Hysterie völlig gesund. Doch hatte D nach ihrer zweiten Geburt vorübergehend leichte neurasthenisch-hysterische Störungen. — Auch Basedow-Symptome sind nirgends beobachtet. B hatte im hohen Alter eine Andeutung von Exophthalmus; dieser ist jedoch kein pathognomisches Symptom für Basedow, da er im Alter auch bei atheromatöser Erweiterung der Arterien angetroffen wird.

Da das Vorkommen des Morbus Basedowii ebenso wie das des „sporadischen Kropfes“ nicht an bestimmte territoriale Verhältnisse geknüpft ist, und da außerdem verschiedene Tatsachen für einen Einfluß der Erblichkeit bei der Basedowschen Krankheit sprechen, so liegt es nahe, Beziehungen zwischen dieser Krankheit und dem „sporadischen Kropf“ zu suchen. Doch ist mir nichts bekannt, was für eine engere Verwandtschaft dieser beiden Krankheiten spricht. Da zwischen Basedowscher Krankheit und Gesundheit keine scharfe Grenze gezogen werden kann, und da Basedow auch bei Kropf als sekundäre Erkrankung beobachtet wird, so sind für unsere Erkenntnis natürlich auch die Grenzen zwischen Basedow und einfachem Kropf verwischt. „Man könnte eine Reihe darstellen, die mit dem gewöhnlichen Kropfkranken ohne alle Zeichen der Basedowschen Krankheit beginnt, während bei

den folgenden Gliedern die Zahl dieser Zeichen allmählich wächst“ (Möbius). Von der Basedow-Struma wird behauptet, daß sie gewöhnlich rechts stärker sei als links; dasselbe soll auch beim sporadischen Kropf der Fall sein. Aber auch bei der normalen Schilddrüse soll der rechte Lappen meist größer sein als der linke, was Brunet darauf zurückführt, daß der venöse Rückfluß aus dem rechten Lappen wegen seiner Lage zum Herzen schwieriger sei als aus dem linken bezw. dem Mittellappen. Bemerkt sei noch, daß schon Virchow geneigt war, bei manchen sporadischen Strumen eine besondere Prädisposition anzunehmen, namentlich eine ursprüngliche Bildungsanomalie: abweichende Anordnung der Gefäße oder einzelner Drüsenteile, Thymuspersistenz u. a. Vielleicht wird uns hier die pathologische Anatomie noch einmal Aufklärung bringen.

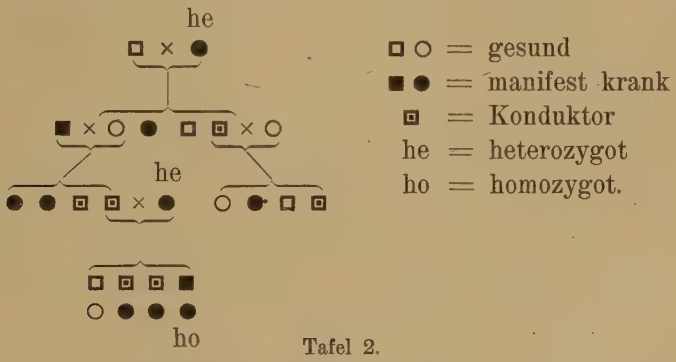
Es wurde bereits dargelegt, daß allein die Annahme der Erblichkeit imstande ist, das regelmäßige Auftreten des Kropfes in der Nachkommenschaft der Friederike Kupsch befriedigend zu erklären. Es scheint demnach erwiesen, daß es Formen des sporadischen Kropfes gibt, deren Ursache in einer genotypischen Anlage zu suchen ist. Da der endemische Kropf sich durch die Annahme eines derartigen genotypischen Faktors nicht erklären läßt, so müssen demnach sporadischer und endemischer Kropf als Symptome zweier verschiedener Schilddrüsenerkrankungen aufgefaßt werden. Derartige Fälle, daß einer scheinbar einheitlichen pathologischen Erscheinung verschiedene Krankheiten zugrunde liegen, sind zahlreich bekannt. Ich erinnere nur an die Geisteskrankheiten, die auch heute noch zu einem großen Teil ganz summarisch nach Symptomen eingeteilt werden. Und um ein spezielles Beispiel zu geben, verweise ich auf die erbliche Hemeralopie, von der es zwei Formen gibt, die genotypisch grundverschieden sind: die eine vererbt sich geschlechtsbegrenzt nach der Hornerschen Regel, stellt also eine Defekt-Mutation an einer W-Einheit[1]) dar (Lenz), die andere vererbt sich einfach dominant, hat also ihren Grund in einer exzessiven und nicht an eine geschlechtsbestimmende Erbeinheit gebundenen Mutation. So kann wahrscheinlich auch der Kropf auf verschiedene Weise zustande kommen, ohne daß es uns bis jetzt möglich ist, die verschiedenen Krankheiten, die ihn bedingen, auseinander zu halten. Hier könnte uns an der Erkennung der Erblichkeit des Kropfes — zumal wenn wir den Erblichkeitsmodus wüßten — ein diagnostisches Hilfsmittel entstehen, mit dessen Hilfe wir in gewissen Fällen die „sporadischen“ von den

[1]) Geschlechtsentscheidende Erbeinheit.

„endemischen“ Kröpfen, besonders in den Grenzgebieten der Endemien, unterscheiden könnten. Wenn man dieses differentialdiagnostische Hilfsmittel nun auf die Rieboldschen Fälle verwendet, so drängt sich einem die Anschauung auf, daß Riebold — wie er es selber schon vermutete — zu einem großen Teil wirklich „sporadische Kröpfe“ gesammelt hat. Daß jedoch einige Kriterien für die — wenn ich so sagen darf — Unreinheit seines Materials sprechen, wurde schon oben dargelegt. Dazu gehört auch Rieboldes letzter Stammbaum, der zu Rieboldes Erblichkeitsschema nicht paßt. Möglicherweise kann gerade hier endemische Entstehungsweise nicht ausgeschlossen werden.

2.

Nachdem wir an unserm Stammbaum gesehen haben, daß Kropf als genotypisch angelegte Anomalie vorkommt, erübrigt es sich noch,



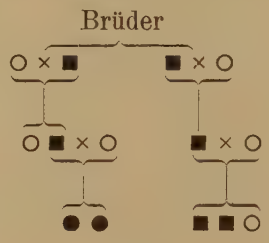
Tafel 2.

einiges über den Vererbungsmodus zu sagen. Nach Riebold ist die Struma von nur einer autonom mendelnden Erbeinheit abhängig und verhält sich bei Weibern dominant, bei Männern rezessiv[1]). Zur Veranschaulichung dieser Verhältnisse gebe ich ein Schema (Tafel 2).

Wir sehen daraus, daß zwei Möglichkeiten ausgeschlossen sind: eine gesunde Frau kann, da sie homozygot gesund ist, nie einen kranken Sohn haben, da dieser ja homozygot krank sein müßte; und ein kranker Mann kann, da er homozygot krank ist, niemals eine gesunde Tochter haben, da diese bei Heterozygotie ja krank sein müßte. Nun haben Schittenhelm und Weichardt in ihrer Arbeit über den endemischen Kropf 13 Stammbäume veröffentlicht. Daß das Zahlenverhältnis der

[1]) Richtiger wäre es wohl, zu sagen: bei Weibern und homozygoten Männern epistatisch, bei heterozygoten Männern hypostatisch.

Kranken zu den Gesunden in diesen Stammbäumen gegen Riebold spricht — es sind viel zu viel Kranke —, können wir übersehen, da das Material zu klein und die Auslese nach Familien mit großer Krankheitshäufigkeit wahrscheinlich sehr stark ist. Festgestellt muß aber werden, ob die beiden Vererbungsmöglichkeiten, die nach Riebold nicht realisiert werden können, anzutreffen sind. In der Tat finden sich nun



Tafel 3.

in den 13 Stammbäumen 7, also über die Hälfte, in denen diese „Unmöglichkeiten" realisiert werden, und zwar 6, in denen gesunde Mütter kranke Söhne, und 3, in denen kranke Väter gesunde Töchter haben. Einen dieser Stammbäume, der für beide Vorkommnisse sehr instruktiv ist, gebe ich wieder (Tafel 3).

Dazu kommt noch, daß aus mehreren der Schittenhelmschen Stammbäume ersichtlich ist, wie die kropffreien Vorfahren von außerhalb in das Kropfgebiet einwanderten, und wie nun deren Familien in kurzer Zeit einer totalen Kropfverseuchung anheimfielen. Deutlicher als Worte wird auch hier ein Stammbaum sprechen (Tafel 4).

Tafel 4.

Es muß demnach festgestellt werden, daß Riebolds Hypothese auf keinen Fall für den endemischen Kropf Geltung haben kann, auch dann nicht, wenn derselbe wirklich erblich wäre. Wir wenden uns also zum „sporadischen Kropf".

Unter der Nachkommenschaft der Friederike Kupsch wurde nur das weibliche Geschlecht von der Erkrankung ergriffen; innerhalb dieses

Geschlechts vererbte sich die Struma streng dominant, wobei — wie bei Riebold — die Hälfte der Weiber freibleiben. Ist es nun auch mißlich, an Hand eines einzigen Stammbaums Genaueres über die Art der Vererbung sagen zu wollen, so kann man doch prüfen, ob eine bestimmte Hypothese auf ihn anwendbar ist. Für die Hypothese Riebolds gilt dies nun zweifellos. Wir können allerdings für keinen Mann unseres Stammbaums den Konduktor-Charakter nachweisen, aber die Zahl weiblicher Nachkommen von Männern, die möglicherweise Konduktoren sein könnten, ist infolge der meist kümmerlichen Fruchtbarkeit der Familie so gering, daß ihre Kropffreiheit nichts gegen Riebolds Hypothese aussagt; zudem stehen von den sieben in Betracht kommenden Weibern noch drei in jugendlichem Alter. Riebold könnte also einen Vererbungsmodus aufgestellt haben, der wirklich bei gewissen Formen des Kropfes vorkommt.

Aber wir wollen uns einen Mangel nicht verhehlen, der Riebolds Stammbäumen ebenso wie dem der Friederike Kupsch anhaftet: da nämlich der Kropf in allen Größenverhältnissen vorkommt, von einer kaum merklichen Verdickung des Halses bis zu riesigen Tumoren, so müßten nicht nur die jeweiligen Größenverhältnisse genau angegeben werden, es müßte auch jede einzelne der scheinbar gesunden Personen genau untersucht sein. Dann könnte sich leicht herausstellen, daß das Ineinandergreifen der Wirksamkeit verschiedener Erbeinheiten und vielleicht auch die Abhängigkeit von Lebenslagefaktoren das Bild von der Erblichkeit des Kropfes, das Riebold so klar gezeichnet hat, wieder erheblich trüben würden. So einfache Verhältnisse wie bei der Brachydaktylie, der Hemeralopie, der Hämophilie und anderen Leiden dürfen wir keineswegs allgemein erwarten, und vielleicht kann gerade der erbliche Kropf, auch da, wo er sicher erblich ist, ein neues Beispiel dafür liefern, daß uns der Gang der Vererbung beim Menschen meist noch recht dunkel ist. Vorläufig aber wird man gut tun, bei Untersuchungen über die Erblichkeit des sporadischen Kropfes an die Hypothese Riebolds zu denken.

Zusammenfassung.

Der Kropf ist keine Krankheit, sondern ein Symptom; die ihm zugrunde liegenden Krankheiten können ihrer Ätiologie nach sehr verschieden sein. Es gibt Formen des sog. sporadischen Kropfes, welche genotypisch bedingt sind und demnach echte Erblichkeit zeigen. Der Vererbungsmodus ist noch zweifelhaft.

Zitierte Literatur.

Aschoff, Pathogenese und Ätiologie der Appendicitis. Ergebnisse d. innern Med. u. Kinderheilk. **9**, 1.

Askanazy, M., Äußere Krankheitsursachen. In: Aschoff, Pathologische Anatomie. 3. Aufl. Jena 1911.

Baur, Erwin, Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. 2. Aufl. Berlin 1914.

Bircher, H., Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Cretinismus. Basel 1883.

Chagas, nach: Schittenhelm und Weichardt und Askanazy.

Dieterle, Th., Hirschfeld, L. und Klinger, R. Studien über den endemischen Kropf. Münch. med. Woch., 1913, Nr. 33.

—, Epidemiologische Untersuchungen über den endemischen Kropf. Archiv f. Hygiene, Bd. 81.

Ewald, C. A., Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Cretinismus. Wien 1896.

Hancke, Beobachtungen über den Kropf. Hufelands Neues Journal d. prakt. Arzneikunde und Wundarzneikunst. **3**, 5. Stück.

Johannsen, W., Elemente der exakten Erblichkeitslehre. 2. Aufl. Jena 1913.

Klinger, R., Epidemiologisches und Experimentelles über den endemischen Kropf. Corresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte, 1913, Nr. 34.

Koch, Robert, Deutsche med. Wochenschrift 1899 und 1900.

Lenz, Fritz, Über die krankhaften Erbanlagen des Mannes und die Bestimmung des Geschlechts beim Menschen. Jena 1912.

—, Über die idioplasmatischen Ursachen der Sexualcharaktere des Menschen. Archiv für Rassen- u. Gesellschafts-Biologie **9**, 5. 1912.

Möbius, P. J., Die Basedowsche Krankheit. Wien 1896.

Schittenhelm, A. und Weichardt, W., Der endemische Kropf mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens im Königreich Bayern. Berlin 1912.

Lebenslauf

Hermann Werner Siemens, evangelischer Konfession, wurde am 20. August 1891 in Charlottenburg geboren als Sohn des Ingenieurs und Direktors der Fabrik Siemens & Halske Hermann C. G. Siemens und seiner Ehefrau Clara geb. Mehrhardt. Seine Schulbildung erhielt er auf der Kaiser-Friedrich-Schule (Reform-Real-Gymnasium) in Charlottenburg, später auf dem Herzog-Ernst-Real-Gymnasium zu Altenburg (S.-A.), wo er Ostern 1910 auch das Abiturientenexamen bestand. Er bezog darauf die Universität München und inskribierte sich daselbst bei der medizinischen Fakultät; in seiner freien Zeit beschäftigte er sich besonders mit Abstammungs- und Vererbungslehre, sowie mit den Problemen der Rassenhygiene. 1912/13 bestand er in München das Physikum. Auch weiterhin wählte er München zum Ort seiner Studien mit Ausnahme des Wintersemesters 1913/14, das er an der Universität seiner Heimatstadt Berlin verbrachte. Unmittelbar nach Ausbruch des Weltkrieges trat er als Kriegsfreiwilliger in München ins Heer und wurde nach sechswöchentlicher Ausbildung mit der Waffe zum Feld-Unterarzt befördert. Als solcher war er zuerst im Barackenlazarett Oberwiesenfeld bei München, zuletzt auf der Seuchenabteilung, tätig, dann an der Lungentuberkulose-Station des Münchener Garnisonlazaretts (Res.-Laz. A.). Im Juli 1915 erkrankte er daselbst an einer Bronchialdrüsen-Tuberkulose mit leichter Affektion der Lungenspitzen. Er hielt sich deshalb $1^1/_2$ Jahr im Sanatorium Wehrawald bei Todtmoos im Schwarzwald zur Kur auf. Hier verfaßte er eine Reihe vererbungswissenschaftlicher und bevölkerungspolitischer Abhandlungen; darunter befand sich auch die beiliegende Doktor-Dissertation. An den Todtmooser Aufenthalt schloß sich eine fünfmonatige Kur in Davos (Schweiz) an. Von der Schweiz kehrte er im Mai 1917 nach München zurück, um seine Studien zu beenden. Am 15. Dezember 1917 bestand er in München die ärztliche Prüfung.